

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-151673

(43)Date of publication of application : 05.06.2001

(51)Int.Cl.

A61K 9/72  
A61J 3/02  
A61K 47/10  
A61K 47/16  
A61K 47/26  
A61P 37/08

(21)Application number : 2000-269444

(71)Applicant : NIKKEN CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 06.09.2000

(72)Inventor : OKUMURA MUTSUO  
HAKAMATA HIDEKI  
SEKI HIROSHI

(30)Priority

Priority number : 11251271 Priority date : 06.09.1999 Priority country : JP

## (54) PRODUCTION OF POWDERY PREPARATION FOR INHALATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To easily produce a powdery preparation for inhalation having high transport factor to the lung and good discharging property from an inhalator in the case of using a dry powder inhalator for inhalation.

SOLUTION: The process for the production of a powdery preparation for inhalation with a dry powder inhalator contains (a) a step to mix a drug (excluding an azulene derivative having thromboxane antagonistic action) with an assisting substance and mixing and pulverizing the mixture in the form of fine particles e.g. in a high-speed air flow and (b) a step to mix the fine particle mixture with carrier particles composed of sugars, sugar alcohols, amino acids, etc.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

**\* NOTICES \***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] A method including the process which is the manufacture method of the powder tablet for inhalation used for a dry powder inhalator, carries out preferential grinding to the shape of a particle, and obtains particle mixture after mixing the (a) medicine (except for the azulene derivative which has thromboxane antagonism), and adjuvant, and the process which mixes the (b) above-mentioned particle mixture and a support particle.

[Claim 2] The method according to claim 1 of performing preferential grinding in a high-speed flow.

[Claim 3] The method according to claim 1 or 2 of mixing with a support particle, destroying the floc of particle mixture.

[Claim 4] A method given in the claim 1 which is 1 or two or more matter which are chosen from the group which this adjuvant becomes from a saccharide, sugar-alcohol, and amino acid, or any 1 term of 3.

[Claim 5] The way according to claim 4 this adjuvant is a lactose.

[Claim 6] A method given in the claim 1 whose particle diameter of this particle mixture is 1-5 micrometers, or any 1 term of 5.

[Claim 7] it is a support particle containing 1 or two or more matter which are chosen from the group which this support particle becomes from a saccharide and sugar-alcohol -- coming out -- a method given in a certain claim 1 or any 1 term of 6

[Claim 8] The method according to claim 7 of being the particle in which this support particle contains a lactose.

[Claim 9] A method given in the claim 1 whose particle diameter of this support particle is 50-125 micrometers, or any 1 term of 8.

[Claim 10] A method given in the claim 1 which contains this particle mixture and this support particle in 1:19-10:10 by the weight ratio, or any 1 term of 9.

[Claim 11] The method according to claim 10 of containing this particle mixture and this support particle in 3:17-6:14 by the weight ratio.

[Claim 12] A method given in the claim 1 whose medicine is a medicine in which the effect of a medicine is shown by absorption from an alveolus part, or any 1 term of 11.

[Claim 13] The way according to claim 12 a medicine is an antiallergic agent, beta2 stimulus, a steroid compound, or anti-choline medicine.

[Claim 14] The way according to claim 13 a medicine is the cromolyn, salbutamol sulfate, or propionic-acid BEKUROMETAZON.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] this invention relates to the manufacture method of the powder tablet for inhalation containing active principles, such as an antiallergic agent.

[0002]

[Description of the Prior Art] In the medicine used for a respiratory system disorder, since the direct delivery of the medicine being carried out at the respiratory system which is the lesion section, and a medicine were little, and ended and the tablet for inhalation had advantages, like that a side effect is mitigable and the manifestation of an operation is quick, development was furthered quickly in recent years. It is mostly used especially for respiratory systems, such as asthma, to medication of a steroid compound, beta2 stimulus, and an antiallergic agent for the disorder with a lesion.

[0003] Now, the thing using a pressure-type fixed quantity sprayer (in this specification, it may abbreviate to "pMDI" hereafter) as a tablet for inhalation which can be carried is most used widely. By pMDI, constant-rate discharge of the medicine is carried out with the chlorofluocarbon solvent which is a dispersion medium, after the chlorofluocarbon containing the medicine is discharged, chlorofluocarbon volatilizes, it becomes the particle to which a medicine has the mass criteria aerodynamic study-diameter (Mass Median Aerodynamic Diameter; MMAD) of 1-5 micrometers in the oral cavity or an upper respiratory tract, and efficient lung attainment nature is shown. However, since use of chlorofluocarbon is inconvenient in respect of environmental protection, the tablet for inhalation (this tablet for inhalation may be hereafter called "powder tablet for inhalation") using a dry powder inhalator as the substitute attracts attention. In this powder tablet for inhalation, a powder tablet is made to discharge from an inhalation container, and it is characterized by making it inhale as a particle with the particle diameter which reaches in a respiratory tract.

[0004] But in the powder tablet for inhalation which consists of only impalpable powders, sufficient medicine discharge from an inhalator is not obtained, but the dose becomes uncertain in many cases. Moreover, although it must have about 1-5-micrometer MMAD in order for a medicine impalpable powder to reach the respiratory tract which is the disorder lesion section, a thin respiratory tract, and an alveolus, when inhaling the powder tablet for inhalation from an inhalator, since it is very easy to condense a particle, Since most particles condense and a floc moreover is not re-distributed in the inside of the oral cavity, and an upper respiratory tract even if it has the about 1-5-micrometer particle diameter as a primary particle, MMAD will become large as a result and a lung transport factor will become a low thing.

[0005] Then, the impalpable powder of a medicine is made to adhere to a large drop child front face, condensation of an impalpable powder is suppressed, and the technique of improving a powdered fluidity and raising the lung transport factor of a medicine is adopted. However, in such a powder tablet for inhalation, in order to use a support particle in large quantities to the amount of particles of a medicine, almost all the medicine particle has adhered on a support particle front face strongly, and in order to make a medicine particle secede from a support particle, big external force (dispersion force) is needed. For this reason, the problem that a medicine cannot reach a respiratory tract, a thin respiratory tract, and an alveolus efficiently as a primary particle arises. It is supposed that it is the amount of lung medicine attainment to the amount of eccrisis medicines of the general powder tablet for inhalation (lung transport factor) about 10%, and it is not the performance which can be satisfied as a tablet for inhalation aiming at making a medicine send efficiently the disorder part (a respiratory tract, a thin respiratory tract, alveolus) which is a target site.

[0006] On the other hand as a powder tablet for inhalation aiming at the improvement of the lung transport factor of a medicine Minutely The tablet which is a tablet for inhalation which consists of an active substance which turned, and adjuvant, and consists of a fraction of the coarser one where adjuvant has mean particle diameter about 20 micrometers or more, and a fraction of the finer one which has mean particle diameter about 10 micrometers or less (\*\*\*\*\* No. 501056 [ eight to ] official report). In order to raise redispersible [ of a medicine particle ], a support particle front face is processed, and there are some (\*\*\*\*\* No. 507049 [ nine to ] official report) which raised lung attainment nature. However, minutely, in case a method given in a \*\*\*\*\* No. 501056 [ eight to ] official report mixes the active substance and adjuvant which were beforehand ground by predetermined particle size, in case it is a difficult top and mixture to mix uniformly two or more sorts of powder which turned, a part of particles have the fault of condensing and granulating, and they cannot necessarily satisfy it. Moreover, since the support particle which comes to remove an impalpable powder from a support particle front face is used for a method given in a \*\*\*\*\* No. 507049 nine to ] official report, without carrying out trituration processing of the support particle of a predetermined particle diameter with a ball mill etc. beforehand, and changing the particle diameter of a support particle substantially, its processing operation is mostly complicated.

[0007]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] While having redispersible [ good ] and having the outstanding powder flowability, the technical problem of this invention being offering the manufacture method of the powder tablet for inhalation used for a dry powder inhalator, and more specifically keeping the eccrisis nature of a medicine high, it is the technical problem of this invention to offer the method of manufacturing the powder tablet for inhalation which raised the medicine transport factor to a disorder part.

[0008]

[Means for Solving the Problem] In order to solve the above-mentioned technical problem, as a result of studying many things, by carrying out preferential grinding of adjuvant and medicines, such as a lactose, preparing particle mixture, and mixing with a support particle further, this invention persons find out that the powder tablet for inhalation which has the



above-mentioned feature can be manufactured efficiently, and came to complete this invention.

[0009] That is, this invention is the manufacture method of the powder tablet for inhalation used for a dry powder inhalator, and after it mixes the (a) medicine (except for the azulene derivative which has thromboxane antagonism), and adjuvant, it offers a method including the process which carries out preferential grinding to the shape of a particle, and obtains particle mixture, and the process which mixes the (b) above-mentioned particle mixture and a support particle.

[0010] This adjuvant The above-mentioned method of mixing with a support particle, destroying the floc of the above-mentioned method; particle mixture which performs preferential grinding in a high-speed flow according to the desirable mode of this invention; A saccharide, Sugar-alcohol And the above-mentioned way the particle diameter of the above-mentioned method; this particle mixture whose above-mentioned method; this adjuvant which is 1 or two or more matter which are chosen from the group which consists of amino acid is a lactose is 1-5 micrometers; 1 or two or more matter which are chosen from the group which this support particle becomes from a saccharide and sugar-alcohol It comes out. it is the included support particle — a certain above-mentioned method; this support particle a lactose Above-mentioned method; which is the included particle above-mentioned way [ the particle diameter of this support particle is 50-125 micrometers ]; — above-mentioned method; which contains this particle mixture and this support particle in 1:19-10:10 by the weight ratio — the above-mentioned method of containing this particle mixture and this support particle in 3:17-6:14 by the weight ratio is offered

[0011] The above-mentioned way the above-mentioned method; medicine whose medicine is a medicine in which the effect of a medicine is shown by absorption from an alveolus part in a still more desirable mode is an antiallergic agent, beta2 stimulus medicine, a steroid compound, or anti-choline medicine; the above-mentioned way a medicine is a clo morin, salbutamol sulfate, or propionic-acid BEKUROMETAZON is offered.

[0012]

[Embodiments of the Invention] Although especially the kind of medicine contained in the powder tablet for inhalation manufactured by the method of this invention is not limited, it is desirable that it is the medicine in which the effect of a medicine is shown by absorption from an alveolus part for example. As such a medicine, for example, an antiallergic agent, beta2 stimulus medicine, a steroid compound, the compound (JP,10-120665,A —) which has anti-choline medicine and phospho diesterase IV inhibitory action A 10-59950 official report, a 10-72415 official report, a 11-189577 official report, The international public presentation WO 98/No. 04534, the compound (international public presentation WO 96/No. 23772) which has lipoxygenase inhibitory action and thromboxane synthetic-enzyme inhibitory action, Although the compound (JP,11-71378,A) which has PAF antagonism and thromboxane synthetic-enzyme inhibitory action can be mentioned, it is not limited to these. The desirable example of representation of a medicine A clo morin, salbutamol sulfate, or propionic-acid BEKUROMETAZON, Or 6-phenyl tetrahydro of an international public presentation [ WO 98/No. 04534 ] publication - 1, a 3-oxazine-2-ON-derivative, For example, 6-[3-(2-INDANIRUOKISHI)-4-methoxyphenyl]-6-methyl - 3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-1, 3-oxazine-2-ON, 6-(3-cyclopropyl methyl oxy-4-methoxyphenyl)-3-methyl - 3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-1, 3-oxazine-2-ON, 6-[3-(2-INDANIRUOKISHI)-4-methoxyphenyl]-3-methyl - 3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-1, 3-oxazine-2-ON, 6-[3-(2-INDANIRUOKISHI)-4-methoxyphenyl]-3, 4 and 5, 6-tetrahydro-2H-1, 3-oxazine-2-ON, 6-(3-cyclopropyl methyl oxy-4-methoxyphenyl)-6-methyl - 3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-1, 3-oxazine-2-ON, 6-(3-cyclopentyl methyloxy-4-methoxyphenyl)-6-methyl - 3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-1, and 3-oxazine-2-ON etc. is mentioned. Moreover, in this invention, the mixture containing two or more kinds of medicines can also be manufactured. In addition, the azulene derivative which has thromboxane antagonism is removed from the range of the medicine used for the method of this invention.

[0013] The medicine particle which adheres on a support particle front face strongly in case a medicine particle adheres to a support particle front face according to research of this invention persons, and the medicine particle which adheres weakly exist, and in case the medicine particle which adhered weakly is discharged from an inhalator, it can secede from a support particle easily, and it can reach a target site as a primary particle. However, when a medicine particle adheres to a support particle front face strongly preferentially when there are very few amounts of medicine particles, and it is discharged from an inhalation container to a support particle weight, the re-distributed amount of primary particles decreases remarkably. In the tablet manufactured by the method of this invention, the probability that a medicine particle will adhere on a support particle front face to a medicine particle strongly adjuvant and by adding a crystal particle preferably and making [ many ] the relative amount of the particle to a support particle is decreasing, after medication, it re-distributes easily and a medicine particle can send a medicine efficiently to a target site.

[0014] As long as especially the kind of adjuvant used for the method of this invention is not limited but can prevent the adhesion of a medicine to a support particle as mentioned above in the state of particle mixture, it may use what thing. Usually, in consideration of strength, electric charge nature, etc. of adhesion, you should choose what the effect of a medicine is not expected. [ particle / support ] Moreover, although any of the same matter or different matter are sufficient as adjuvant and a support particle, it is desirable to use the same matter. As adjuvant, the crystalline matter can be used and amino acid, such as saccharides (grape sugar, a lactose, a sucrose, a maltose, a trehalose, dextran, etc.), sugar-alcohol (a mannitol, xylitol, erythritol, etc.), or a leucine, can be used suitably, for example. It is desirable to use the erythritol which is the lactose or the crystalline sugar-alcohol which is a crystalline saccharide among these. You may use two or more sorts combining these matter. It is [ among these ] desirable to use a lactose. Although especially the mixed rate of a medicine and adjuvant is not limited, it is usually 1:1 to about 1:199.

[0015] It is technically difficult to obtain the particle mixture with which two or more sorts of particle powder which generally has a different property was uniformly mixed as a primary particle from having the property particles are easy to condense. For this reason, by the method of this invention, it is characterized by obtaining the 1-5-micrometer particle mixture mixed uniformly by mixing in the state of the powder (particle size of about 5-1000 micrometers) (large drop child) before grinding a medicine and adjuvant to a particle, and carrying out preferential grinding further. As for such preferential grinding, it is desirable to carry out in a high-speed flow from a viewpoint which prevents condensation of the same particles. Furthermore, in order to suppress that the crystallinity of a particle is spoiled by preferential grinding, it may be desirable to grind in a high-speed flow using the cooled gas, for example, nitrogen gas, (mixture). When the crystallinity of a particle is spoiled by preferential grinding, you may ripe under humidification conditions (curing).

[0016] You may use what thing, as long as it adheres the above-mentioned particle mixture to a front face as a support particle, it suppresses condensation of particle mixture and it can hold a powdered fluidity. In this industry, various support particles are already used for such the purpose. For example, it is desirable to use the above-mentioned

saccharide or the above-mentioned sugar-alcohol, and it can use the same above-mentioned more desirable saccharide as adjuvant or more desirable above-mentioned sugar-alcohol. You may use combining two or more sorts of matter as a support particle. A lactose can be used especially preferably. About 40–150 micrometers of particle diameters of a support particle are usually about 50–80 micrometers preferably.

[0017] The knockout alligation which uses 28 and the screen of 30 or about 32 meshes is suitable for the mixture with a support particle and particle mixture. Moreover, it is also desirable to use a high-speed rotation mixer. Particle mixture containing a medicine particle may be condensed by uniform composition on the property of a particle, although uniformly mixed as a primary particle (floc-izing). In such a case, it is effective to re-distribute and to make a support particle front face distribute the obtained particle mixture uniformly. For this purpose, it is desirable to adopt the process mixed destroying the floc of particle mixture in case particle mixture is mixed with a support particle. A medicine particle and an adjuvant particle can be made to adhere to a support particle front face as a 1–5-micrometer primary particle according to this process.

[0018] It is desirable to use the particle mixture of amount sufficient by the method of this invention to cover the total surface area of a support particle. By using such a quantity of particle mixture, the rate of the medicine particle which adheres strongly to a carrier surface is mitigable. But if the amount of particle mixture fully exceeds a complement for a support particle front face sharply to a wrap, while granulation of particles progresses, the re-distribution to a primary particle is barred and the fluidity of fine particles decreases, the eccrisis nature of fine particles may fall.

[0019] Generally, the amount of the particle mixture to all tablet weights is 15 – 30 % of the weight preferably about five to 50% of the weight. Moreover, as for the ratio of particle mixture and a support particle, it is desirable the range of 1:19–10:10 and that it is especially the range of 3:17–6:14 at a weight ratio. Although the amount of the medicine contained in the powder tablet for inhalation manufactured by the method of this invention is selectable suitably according to a kind, effect, etc. of the effect of a medicine of a medicine, it is usually 0.2 – 2 % of the weight preferably 0.1 to 10% of the weight. Further 1 or two or more additives for a tablet may be added to the particle mixture manufactured as mentioned above and the mixture of a support particle, and the tablet for inhalation may be manufactured. The additive for a tablet suitable for the tablet for inhalation is selectable suitably to this contractor.

[0020] The powder tablet for inhalation manufactured by the method of this invention has the suitable fluidity, when inhaling using a dry powder inhalator, and it can be made to discharge it from an inhalation container with 80% – 100% of emission rate. Moreover, after being discharged from dry powder inhalation equipment, in the inside of the oral cavity, or an upper respiratory tract, a primary particle re-distributes easily and a medicine particle reaches about 20% – 30% of the respiratory tract which it is efficient and is a target site, a thin respiratory tract, an alveolus, etc.

[0021]

[Example] Hereafter, although an example explains this invention still more concretely, the range of this invention is not limited to these examples.

The salbutamol sulfate which is beta2 stimulus medicine as example 1 medicine was used, the content of the salbutamol sulfate per 20mg of tablets was fixed to 100microg, and the tablet which set to 4:16 and 8:12 the ratio of salbutamol sulfate, the particle mixture obtained by the preferential grinding of a lactose, and the lactose (support lactose) used as a support particle was created according to the following method. The tablet which set the ratio of salbutamol sulfate and a support lactose to 0.1:19.9 was also manufactured excluding the particle of a lactose for comparison.

[0022] 1.0g each of salbutamol sulfate (a crystal, mean-particle-diameter:3.7micrometer), 39g each of lactoses, and 79g were taken to the metal vessel, and it mixed until it became uniform. Subsequently, the sieving process which extrudes this mixture while crushing a floc (compound granule) by the plus sieve of 32 meshes was repeated 3 times. The jet mill (Co-Jet : Seishin Enterprise) was performed obtained mixture, preferential grinding was performed by P \*\* (pushing in \*\*):5.0 kg/cm<sup>2</sup>, G \*\* (GURAINDO \*\*):4.0 kg/cm<sup>2</sup>, and fine-particles feed-rate:0.1g/sec, and two kinds of particle mixture of 1.6 micrometers of mean particle diameters was obtained. The salbutamol sulfate particle which does not contain the particle of a lactose for manufacture of a comparison tablet was manufactured similarly.

[0023] To the 1.0g (for comparison) of the above-mentioned salbutamol sulfate particles, 40g each of particle mixture, and 80g, the lactose (199g, 160g, and 120g) (support lactose) was mixed, respectively, until it became uniform in the metal vessel. Then, the sieving process which extrudes mixture while crushing a floc by the plus sieve of 32 meshes was repeated 3 times. Each fine particles obtained here were considered as the powder tablet for inhalation. In addition, all the lactoses used in the example are crystal minus-sieve lactoses of 65 micrometers of mean particle diameters.

[0024] Salbutamol sulfate was used as example 2 medicine, and the tablet for inhalation which contains 20% of particle mixture to a tablet weight according to the method of Example 1 was obtained as quality of an assistant, using a crystal minus-sieve lactose (65 micrometers of mean particle diameters) as erythritol and a support particle.

[0025] the beclometasone dipropionate (it may abbreviate to "BDP" hereafter) which is a steroid compound as example 3 medicine was used, and 20% of tablet for inhalation which comes out comparatively and contains particle mixture was obtained to the tablet weight according to the method of Example 1

[0026] It manufactured by the method which showed below the tablet which set the content of DSCG of per tablet 20mg (the amount of 1-time medication) to 1mg, 2mg, and 4mg, using disodium cromoglycate (it abbreviating to "DSCG" hereafter) as example 4 medicine. the lactose (support lactose) of the end of an end of DSCG field, and DSCG field, and the amount of said — a jet mill (Co-Jet : Seishin Enterprise) — P\*\*(pushing in \*\*): — preferential grinding was performed by 5.0 kg/cm<sup>2</sup>, G \*\* (GURAINDO \*\*):4.0 kg/cm<sup>2</sup>, and fine-particles feed-rate:0.1 g/sec, and the particle mixture of 2.5 micrometers of mean particle diameters was obtained To this particle mixture 20g, 40g, and 80g, the lactose (180g, 160g, and 120g) (support lactose) was mixed, respectively, until it became uniform in the metal vessel. Then, the sieving process which extrudes mixture while crushing a floc by the plus sieve of 32 meshes was repeated 3 times. Each fine particles obtained here were considered as the powder tablet for inhalation.

[0027] It is a 6-[3-(2-INDANIRUOKISHI)-4-methoxyphenyl]-3-methyl as example 5 medicine. - 3, 4, 5, 6-tetrahydro-2H-1, and 3-oxazine-2-ON (it abbreviates to Compound A below) is used. The amount of the particle lactose which occupies the tablet which made 2 mg/Dose the content of the compound A per 20mg of tablets into particle mixture as shown below was changed, and was created four sorts.

\*\*, respectively, the jet mill (Co-Jet : Seishin Enterprise) was performed 1 weight section and the lactose 3 weight section, preferential grinding was performed in the end of a 1 weight section, lactose 2 weight section, and \*\* compound A field in the end of a 1 weight section, lactose 1 weight section, and \*\* compound A field in the end of a \*\* compound A field by P \*\*:5.0 kg/cm<sup>2</sup>, G \*\*:5.0 kg/cm<sup>2</sup>, and fine-particles feed-rate:0.1 g/sec (1.0 mg/sec), and Subsequently, in \*\*, in 10 weight sections and \*\*, in 20 weight sections and \*\*, in 30 weight sections and \*\*, the obtained particle



mixture was mixed to 40 weight sections, respectively until it took the lactose to the metal vessel and became uniform in it about 90 weight sections, 80 weight sections, 70 weight sections, and 60 weight \*\*\*\*\* thing. The minus-sieve process extruded while crushing a floc (compound granule) by the plus sieve of 32 meshes after that was repeated 3 times. Each fine particles obtained here were considered as the powder tablet for inhalation. In addition, the used lactose is a crystal minus-sieve lactose of 65 micrometers of mean particle diameters.

[0028] It asked for the rate [emission rate =(difference [ of the capsule weight before and behind discharge ] / 20) x100] to the amount of dry powder of 20mg discharged at a time after restoration by 20mg of No. 3 capsules from the dry powder inhalator (single time medication formula inhalator made from MIAT) in three sorts of powder tablets for inhalation obtained by 1 one example of an examination. When the ratio of particle mixture and a support particle exceeded the ratio of 4:16, the inclination for an emission rate to fall a little was accepted.

[0029] The lung transport factor was investigated by measuring the amount of attainment of the medicine which arrived at each stage after suction for 8 seconds by part for 28.3L/by the Anderssen cascade impactor (COPLEY). The salbutamol sulfate in an after [ suction ] capsule expressed the lung transport factor with the percent of the amount of attainment (equivalent to the amount of a salbutamol sulfate particle 4.7 micrometers or less) which arrived at stages 3-7. A result is shown in drawing 1.

[0030] What filled up the No. 3 capsule at a time with 20mg of four sorts of powder tablets for inhalation obtained by 5 two examples of an examination was discharged by each good from the dry powder inhalator (single time medication formula inhalator made from MIAT). Furthermore, the lung transport factor was investigated by measuring the amount of attainment of the compound A which arrived these capsule tablets at each stage after suction during 4 seconds by part for 60.0L/by the twin impinger (COPLEY). The result was shown in Table 1 by the lung transport factor. In addition, the compound A in an after [ suction ] capsule expressed the lung transport factor with the percent of the amount of attainment (equivalent to the amount of the particle of the compound A 6.4 micrometers or less) which arrived at the stage 2.

[0031]

[Table 1]

微粒子混合物の組成	肺到達率 (%)
①化合物Aのみ	19.6
②化合物A : 乳糖 = 1 : 1	24.7
③化合物A : 乳糖 = 1 : 2	27.9
④化合物A : 乳糖 = 1 : 3	30.2

[0032]

[Effect of the Invention] When according to the method of this invention it has a high lung transport factor and inhales using a dry powder inhalator, the powder tablet for inhalation which has good discharge nature from an inhalator can be manufactured simple.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DESCRIPTION OF DRAWINGS**

---

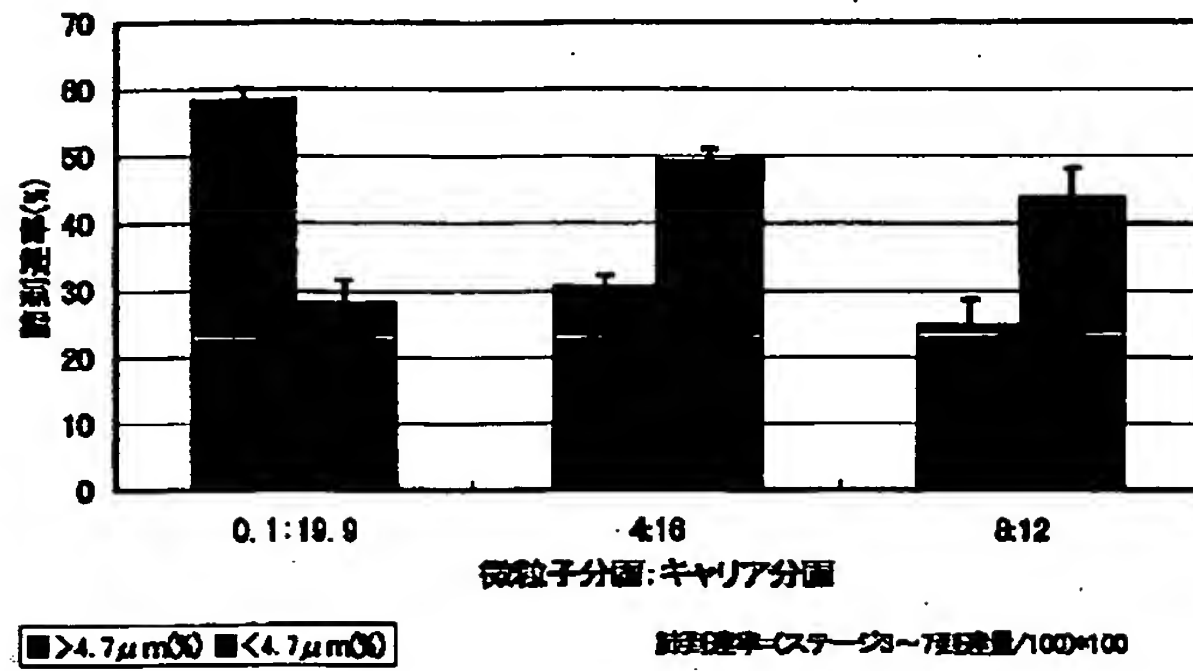
[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is drawing having shown the lung transport factor of the powder tablet for inhalation manufactured by the method (Example 1) of this invention.

---

[Translation done.]

Drawing selection drawing 1 ▼



[Translation done.]

BEST AVAILABLE COPY



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-151673

(P2001-151673A)

(43) 公開日 平成13年6月5日(2001.6.5)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テームト<sup>\*</sup>(参考)

A 6 1 K 9/72

A 6 1 K 9/72

A 6 1 J 3/02

A 6 1 J 3/02

A

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/10

47/16

47/16

47/26

47/26

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-269444(P2000-269444)

(71) 出願人 000226404

(22) 出願日 平成12年9月6日(2000.9.6)

日研化学株式会社

東京都中央区築地5丁目4番14号

(31) 優先権主張番号 特願平11-251271

(72) 発明者 奥村 睦男

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研

(32) 優先日 平成11年9月6日(1999.9.6)

化学株式会社大宮研究所内

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(72) 発明者 袴田 英希

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研

化学株式会社大宮研究所内

(72) 発明者 関 宏

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研

化学株式会社大宮研究所内

(74) 代理人 100096219

弁理士 今村 正純 (外2名)

(54) 【発明の名称】 吸入用粉末製剤の製造方法

(57) 【要約】

【解決手段】 ドライパウダー吸入器に用いられる吸入用粉末製剤の製造方法であって、(a)薬物(トロンボキサン拮抗作用を有するアズレン誘導体を除く)と補助物質とを混合した後、例えば高速気流中で微粒子状に混合粉砕して微粒子混合物を得る工程、及び(b)上記微粒子混合物と糖類、糖アルコール類、又はアミノ酸類などの担体粒子とを混合する工程を含む方法。

【効果】 高い肺到達率を有し、ドライパウダー吸入器を用いて吸入する場合に吸入器から良好な排出性を有する吸入用粉末製剤を簡便に製造することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ドライパウダー吸入器に用いられる吸入用粉末製剤の製造方法であって、(a)薬物（トロンボキサン拮抗作用を有するアズレン誘導体を除く）と補助物質とを混合した後、微粒子状に混合粉碎して微粒子混合物を得る工程、及び(b)上記微粒子混合物と担体粒子とを混合する工程を含む方法。

【請求項2】 混合粉碎を高速気流中で行う請求項1に記載の方法。

【請求項3】 微粒子混合物の凝集体を破壊しつつ担体粒子と混合する請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】 該補助物質が糖類、糖アルコール類、及びアミノ酸類からなる群から選ばれる1又は2以上の物質である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】 該補助物質が乳糖である請求項4に記載の方法。

【請求項6】 該微粒子混合物の粒子径が $1 \sim 5 \mu\text{m}$ である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】 該担体粒子が糖類及び糖アルコール類からなる群から選ばれる1又は2以上の物質を含む担体粒子である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】 該担体粒子が乳糖を含む粒子である請求項7に記載の方法。

【請求項9】 該担体粒子の粒子径が $50 \sim 125 \mu\text{m}$ である請求項1ないし8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】 該微粒子混合物及び該担体粒子を重量比で $1:19 \sim 10:10$ の範囲で含む請求項1ないし9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】 該微粒子混合物及び該担体粒子を重量比で $3:17 \sim 6:14$ の範囲で含む請求項10に記載の方法。

【請求項12】 薬物が肺胞部位からの吸収により薬効を示す薬物である請求項1ないし11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】 薬物が抗アレルギー剤、 $\beta_2$ 刺激薬、ステロイド化合物、又は抗コリン薬である請求項12に記載の方法。

【請求項14】 薬物がクロモリン、硫酸サルブタモール、又はプロピオン酸ベクロメタゾンである請求項13に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は抗アレルギー剤などの有効成分を含む吸入用粉末製剤の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 呼吸器系疾患に用いられる薬剤の中で、吸入用製剤は薬剤を病変部である呼吸器系に直接送達できること、薬剤が少量ですむので副作用を軽減できるこ

と、作用の発現が速いこと等の利点を有するために近年急速に開発が進められた。特に喘息等呼吸器系に病変を持つ疾患を対象としてステロイド化合物、 $\beta_2$ 刺激薬、抗アレルギー剤の投与に多く用いられている。

【0003】 現在、携行できる吸入用製剤としては加圧式定量噴霧器（以下、本明細書において「pMDI」と略す場合がある。）を用いるものが最も汎用されている。pMDIでは分散媒であるフロン溶媒とともに薬剤を一定量放出させ、薬物を含有したフロンが排出された後、フロンが揮発し、口腔や上気道内において薬物が $1 \sim 5 \mu\text{m}$ の質量基準空力学的直径（Mass Median Aerodynamic Diameter; MMAD）を有する微粒子となって効率的な肺到達性を示す。しかしながら、フロンの使用が環境保護面で不都合であることから、その代替品として、ドライパウダー吸入器を用いる吸入用製剤（以下、この吸入用製剤を「吸入用粉末製剤」と呼ぶ場合がある。）が注目されている。この吸入用粉末製剤では、粉末製剤を吸入容器から排出させ、気道内に到達する粒子径を持った微粒子として吸入させることを特徴としている。

【0004】 もっとも、微粉末のみで構成される吸入用粉末製剤では、吸入器からの十分な薬物排出量が得られず、投与量が不確実になる場合が多い。また、吸入用粉末製剤を吸入器から吸入する場合、疾患病変部である気道、細気道、肺胞に薬物微粉末が到達するためには $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 程度のMMADを有していなければならないが、微粒子は非常に凝集しやすいため、1次微粒子として $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 程度の粒子径を有していても微粒子の大部分が凝集してしまい、しかも凝集体は口腔内および上気道内において再分散されないため、結果としてMMADが大きくなり肺到達率は低いものになってしまう。

【0005】 そこで、薬剤の微粉末を大粒子表面に付着させて微粉末の凝集を抑制し、粉末の流動性を改善して薬物の肺到達率を向上させる手法が採用されている。しかしながら、このような吸入用粉末製剤では薬物の微粒子量に対して担体粒子を大量に用いるために、ほとんどの薬物微粒子は担体粒子表面に強く付着しており、薬物微粒子を担体粒子から離脱させるためには大きな外力（分散力）が必要となる。このため、薬物が1次微粒子として効率的に気道、細気道、肺胞に到達することができないという問題が生じる。一般的な吸入用粉末製剤の排出薬物量に対する肺薬物到達量（肺到達率）は10%程度であるとされており、標的部位である疾患部位（気道、細気道、肺胞）に薬物を効率よく送達させることを目的とする吸入用製剤として満足できる性能ではない。

【0006】 一方、薬物の肺到達率の改善を目的とした吸入用粉末製剤としては、微細化した活性物質と補助物質とからなる吸入用製剤であって、補助物質が約 $20 \mu\text{m}$ 以上の平均粒子径を有する粗い方の画分と約 $10 \mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有する細かい方の画分からなる製剤

(特表平8-501056号公報)、薬物微粒子の再分散性を向上させるために担体粒子表面を加工し、肺到達性を高めたもの(特表平9-507049号公報)等がある。しかしながら、特表平8-501056号公報に記載の方法は、予め所定の粒径に粉碎された活性物質と補助物質とを混合するにあたり、微細化した2種以上の粉末を均一に混合することが困難であるうえ、混合の際に微粒子同士が一部凝集して団粒化するという欠点を有しており、必ずしも満足できるものではない。また、特表平9-507049号公報に記載の方法は、所定の粒子径の担体粒子を予めボールミル等で粉碎処理し、担体粒子の粒子径を実質的に変化させることなく担体粒子表面から微粉末を除去してなる担体粒子を用いるため、処理操作が多く煩雑である。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、ドライパウダー吸入器に用いられる吸入用粉末製剤の製造方法を提供することであり、より具体的には、薬物の排出性を高く保ちつつ良好な再分散性を有し、優れた粉末流動性を有するとともに、疾患部位への薬物到達率を高めた吸入用粉末製剤を製造する方法を提供することが本発明の課題である。

#### 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために種々研究を行った結果、乳糖などの補助物質と薬剤とを混合粉碎して微粒子混合物を調製し、さらに担体粒子と混合することによって、上記の特徴を有する吸入用粉末製剤を効率的に製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち、本発明は、ドライパウダー吸入器に用いられる吸入用粉末製剤の製造方法であって、(a)薬物(トロンボキサン拮抗作用を有するアズレン誘導体を除く)と補助物質とを混合した後、微粒子状に混合粉碎して微粒子混合物を得る工程、及び(b)上記微粒子混合物と担体粒子とを混合する工程を含む方法を提供するものである。

【0010】この発明の好ましい態様によれば、混合粉碎を高速気流中で行う上記方法；微粒子混合物の凝集体を破壊しつつ担体粒子と混合する上記方法；該補助物質が糖類、糖アルコール類、及びアミノ酸類からなる群から選ばれる1又は2以上の物質である上記方法；該補助物質が乳糖である上記方法；該微粒子混合物の粒子径が1~5 $\mu$ mである上記方法；該担体粒子が糖類及び糖アルコール類からなる群から選ばれる1又は2以上の物質を含む担体粒子である上記方法；該担体粒子が乳糖を含む粒子である上記方法；該担体粒子の粒子径が50~125 $\mu$ mである上記方法；該微粒子混合物及び該担体粒子を重量比で1:19~10:10の範囲で含む上記方法；該微粒子混合物及び該担体粒子を重量比で3:17~6:14の範囲で含む上記方法が提供され

る。

【0011】さらに好ましい態様では、薬物が肺胞部位からの吸収により薬効を示す薬物である上記方法；薬物が抗アレルギー剤、 $\beta_2$ 刺激薬、ステロイド化合物、又は抗コリン薬である上記方法；薬物がクロモリン、硫酸サルブタモール、又はプロピオン酸ベクロメタゾンである上記方法が提供される。

#### 【0012】

【発明の実施の形態】本発明の方法により製造される吸入用粉末製剤に含まれる薬物の種類は特に限定されないが、例えば、肺胞部位からの吸収により薬効を示す薬物であることが好ましい。このような薬物として、例えば、抗アレルギー剤、 $\beta_2$ 刺激薬、ステロイド化合物、抗コリン薬、ホスホジエステラーゼIV阻害作用を有する化合物(特開平10-120665号公報、同10-59950号公報、同10-72415号公報、同11-189577号公報、国際公開WO98/04534号)、リボキシゲナーゼ阻害作用とトロンボキサン合成酵素阻害作用を有する化合物(国際公開WO96/23772号)、PAF拮抗作用及びトロンボキサン合成酵素阻害作用を有する化合物(特開平11-71378号公報)などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。好ましい薬物の代表例は、クロモリン、硫酸サルブタモール、又はプロピオン酸ベクロメタゾン、あるいは国際公開WO98/04534号に記載の6-フェニルテトラヒドロ-1,3-オキサジン-2-オン-誘導体、例えば、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロプロピルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン、6-(3-シクロペンチルメチルオキシ-4-メトキシフェニル)-6-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オンなどが挙げられる。また、本発明では2種類以上の薬物を含んだ合剤を製造することもできる。なお、トロンボキサン拮抗作用を有するアズレン誘導体は、本発明の方法に用いる薬物の範囲から除く。

【0013】本発明者らの研究によれば、担体粒子表面に薬物微粒子が付着する際には、担体粒子表面に強く付着する薬物微粒子と弱く付着する薬物微粒子が存在して



おり、弱く付着した薬物微粒子は吸入器から排出される際に担体粒子から容易に離脱し、1次微粒子として標的部位に到達することができる。しかしながら、担体粒子量に対して薬物微粒子量が極めて少ない場合には、薬物微粒子は担体粒子表面に優先的に強く付着し、吸入容器から排出された際に再分散する1次微粒子量は著しく減少する。本発明の方法で製造される製剤では、薬物微粒子に補助物質、好ましくは結晶微粒子を加えて担体粒子に対する微粒子の相対量を多くすることにより、薬物微粒子が担体粒子表面に強く付着する確率が低減しており、投与後に薬物微粒子が容易に再分散され、標的部位へ効率的に薬物を送達できる。

【0014】本発明の方法に用いる補助物質の種類は特に限定されず、微粒子混合物の状態で上記のように担体粒子に対する薬物の付着を防止できるものであれば、いかなるものを用いてもよい。通常は、担体粒子との付着の強弱や荷電性等を考慮し、かつ薬効が期待されないものを選択すべきである。また、補助物質と担体粒子とは同一物質又は異なる物質のいずれでもよいが、同一の物質を用いることが望ましい。補助物質としては、例えば、結晶性の物質を用いることができ、糖類（ブドウ糖、乳糖、蔗糖、マルトース、トレハロース、デキストラン等）、糖アルコール類（マンニトール、キシリトール、エリスリトール等）、又はロイシンなどのアミノ酸類などを好適に用いることができる。これらのうち、結晶性の糖類である乳糖又は結晶性の糖アルコールであるエリスリトールを用いることが好ましい。これらの物質を2種以上組み合わせて用いてもよい。これらのうち、乳糖を用いることが好ましい。薬物と補助物質との混合割合は特に限定されないが、通常、1:1~1:199程度である。

【0015】一般に、異なる性質を有する2種以上の微粒子粉末が1次粒子として均一に混合された微粒子混合物を得ることは、微粒子同士が凝集しやすい性質を有していることから技術的に困難である。このため、本発明の方法では、薬物と補助物質を微粒子に粉碎する前の粉末（粒径5~1000 $\mu$ m程度）（大粒子）の状態で混合し、さらに混合粉碎することにより、均一に混合された1~5 $\mu$ mの微粒子混合物を得ることを特徴としている。このような混合粉碎は、高速気流中で行うことが同一微粒子同士の凝集を防ぐ観点から望ましい。さらに、混合粉碎により微粒子の結晶性が損なわれるのを抑制するために、冷却されたガス、例えば窒素ガスを用いて高速気流中で（混合）粉碎を行うことが好ましい場合もある。混合粉碎により微粒子の結晶性が損なわれた場合には加湿条件下で熟成（キュアリング）を行ってもよい。

【0016】担体粒子としては、上記の微粒子混合物を表面に付着して微粒子混合物の凝集を抑制して粉末の流動性を保持できるものであれば、いかなるものを用いてもよい。このような目的で当業界では多様な担体粒子が

すでに用いられている。例えば、上記糖類又は上記糖アルコール類などを用いることが好ましく、より好ましくは上記の補助物質と同一の糖類又は糖アルコール類を用いることができる。担体粒子として2種以上の物質を組み合わせ用いてもよい。特に好ましくは乳糖を用いることができる。担体粒子は、通常、粒子径が約40~150 $\mu$ m、好ましくは50~80 $\mu$ m程度である。

【0017】担体粒子と微粒子混合物との混合は28、30、32メッシュ程度のスクリーンを用いる押し出し混合が好適である。また、高速回転ミキサーを使用することも好ましい。薬物微粒子を含む微粒子混合物は1次粒子として均一に混合されているが、微粒子の特性上、均一な組成で凝集（凝集体化）している場合がある。このような場合には、得られた微粒子混合物を再分散して担体粒子表面に均一に分散させることが効果的である。この目的のためには、微粒子混合物を担体粒子と混合する際に微粒子混合物の凝集体を破壊しつつ混合する工程を採用することが好ましい。この工程により、薬物微粒子及び補助物質微粒子を1~5 $\mu$ mの1次粒子として担体粒子表面に付着させることができる。

【0018】本発明の方法では、担体粒子の全表面積を被覆するに十分な量の微粒子混合物を用いることが望ましい。このような量の微粒子混合物を用いることによって、担体表面に対して強く付着する薬物微粒子の割合を軽減することができる。もっとも、微粒子混合物の量が担体粒子表面を十分に覆うに必要な量を大幅に超えると微粒子同士の団粒化がすすみ、1次粒子への再分散を妨げ、粉体の流動性が減少するとともに粉体の排出性が低下する場合がある。

【0019】一般に、製剤全重量に対する微粒子混合物の量は約5~50重量%、好ましくは15~30重量%である。また、微粒子混合物と担体粒子との比率は、重量比で1:19~10:10の範囲、特に3:17~6:14の範囲であることが好ましい。本発明の方法により製造される吸入用粉末製剤に含まれる薬物の量は、薬物の薬効の種類や効力などに応じて適宜選択可能であるが、通常は、0.1~10重量%、好ましくは0.2~2重量%である。上記のようにして製造された微粒子混合物と担体粒子の混合物に、さらに1又は2以上の製剤用添加物を加えて吸入用製剤を製造してもよい。吸入用製剤に適する製剤用添加物は当業者に適宜選択可能である。

【0020】本発明の方法により製造される吸入用粉末製剤は、ドライパウダー吸入器を用いて吸入する場合に好適な流動性を有しており、80%~100%の排出率で吸入容器から排出させることができる。また、ドライパウダー吸入装置から排出された後、口腔内や上気道において薬物微粒子が1次粒子に容易に再分散され、約20%~30%の高効率で標的部位である気道、細気道、肺胞などに到達する。



## 【0021】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

## 例1

薬物として $\beta_2$ 刺激薬である硫酸サルブタモールを使用し、製剤20mgあたりの硫酸サルブタモールの含有量を100 $\mu$ gに固定し、硫酸サルブタモールと乳糖の混合粉碎により得られた微粒子混合物と担体粒子として用いる乳糖（担体乳糖）との比率を、4：16、8：12とした製剤を下記の方法に従い作成した。比較のため、乳糖の微粒子を含まず、硫酸サルブタモールと担体乳糖の比を0.1：19.9とした製剤も製造した。

【0022】硫酸サルブタモール（結晶、平均粒径：3.7 $\mu$ m）各1.0gと乳糖各39g、79gを金属容器に取り、均一になるまで混合した。次いでこの混合物を32メッシュの篩上で凝集体（団粒）を破碎しながら押し出す篩過工程を3回繰り返した。得られた混合物をジェットミル（C o - J e t：セイシン企業）でP圧（押し込み圧）：5.0kg/cm<sup>2</sup>、G圧（グラインド圧）：4.0kg/cm<sup>2</sup>、粉体送り速度：0.1g/secで混合粉碎を行い、平均粒径1.6 $\mu$ mの微粒子混合物2種類を得た。比較製剤の製造のために、乳糖の微粒子を含まない硫酸サルブタモール微粒子も同様に製造した。

【0023】上記の硫酸サルブタモール微粒子（比較用）1.0g、及び微粒子混合物各40g及び80gに対し、それぞれ199g、160g、及び120gの乳糖（担体乳糖）を金属容器中で均一になるまで混合した。その後、混合物を32メッシュの篩上で凝集体を破碎しながら押し出す篩過工程を3回繰り返した。ここで得られた各粉体を吸入用粉末製剤とした。なお、実施例において用いた乳糖はすべて平均粒子径65 $\mu$ mの結晶篩下乳糖である。

## 【0024】例2

薬物として硫酸サルブタモールを使用し、補助物質としてエリスリトール、担体粒子として結晶篩下乳糖（平均粒子径65 $\mu$ m）を用い、例1の方法に従って製剤重量に対して20%の微粒子混合物を含む吸入用製剤を得た。

## 【0025】例3

薬物としてステロイド化合物であるベクロメタゾンジプロピオネート（以下、「BDP」と略す場合がある。）を使用し、例1の方法に従って製剤重量に対して20%の割合で微粒子混合物を含む吸入用製剤を得た。

## 【0026】例4

薬物としてクロモグリク酸ナトリウム（以下、「DSCG」と略す場合がある。）を用い、製剤20mg（1回投与量）あたりのDSCGの含有量を1mg、2mg、及び4mgとした製剤を下記に示した方法により製造し

た。DSCG原末及びDSCG原末と同量の乳糖（担体乳糖）をジェットミル（C o - J e t：セイシン企業）でP圧（押し込み圧）：5.0kg/cm<sup>2</sup>、G圧（グラインド圧）：4.0kg/cm<sup>2</sup>、粉体送り速度：0.1g/secで混合粉碎を行い、平均粒径2.5 $\mu$ mの微粒子混合物を得た。この微粒子混合物20g、40g、及び80gに対し、それぞれ180g、160g、及び120gの乳糖（担体乳糖）を金属容器中で均一になるまで混合した。その後、混合物を32メッシュの篩上で凝集体を破碎しながら押し出す篩過工程を3回繰り返した。ここで得られた各粉体を吸入用粉末製剤とした。

## 【0027】例5

薬物として6-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,3-オキサジン-2-オン（以下化合物Aと略す）を用い、製剤20mgあたりの化合物Aの含有量を2mg/Doseとした製剤を、以下に示す如く微粒子混合物に占める微粒子乳糖の量を変化させて4種作成した。

①化合物A原末のみ、②化合物A原末1重量部と乳糖1重量部、③化合物A原末1重量部と乳糖2重量部、④化合物A原末1重量部と乳糖3重量部、とをそれぞれジェットミル（C o - J e t：セイシン企業）でP圧：5.0kg/cm<sup>2</sup>、G圧：5.0kg/cm<sup>2</sup>、粉体送り速度：0.1g/sec（1.0mg/sec）で混合粉碎を行い、平均粒径1.5 $\mu$ mの微粒子混合物を得た。次いで、得られた微粒子混合物を、①の場合10重量部、②の場合20重量部、③の場合30重量部、④の場合40重量部に対し、それぞれ乳糖を90重量部、80重量部、70重量部、60重量部加えたものを金属容器に取り、均一になるまで混合した。その後32メッシュの篩上で凝集体（団粒）を破碎しながら押し出す篩下工程を3回繰り返した。ここで得られた各粉体を吸入用粉末製剤とした。なお、用いた乳糖は平均粒子径65 $\mu$ mの結晶篩下乳糖である。

## 【0028】試験例1

例1で得られた3種の吸入用粉末製剤を3号カプセルに20mgずつ充填後、ドライパウダー吸入器（MIAT社製の単回投与式吸入器）から排出されたドライパウダー量20mgに対する率〔排出率＝（排出前後のカプセル重量の差/20）×100〕を求めた。微粒子混合物と担体粒子の比率が4：16の比率を越えると排出率が若干低下する傾向が認められた。

【0029】アンダーセンカスケードインパクト（C O P L E Y社）で28.3L/分で8秒間吸引後、各ステージに到達した薬物の到達量を測定することにより、肺到達率を調べた。肺到達率は、吸引後カプセル中の硫酸サルブタモールがステージ3～7に到達した到達量（4.7 $\mu$ m以下の硫酸サルブタモール微粒子の量に相

当)のパーセントで表した。結果を図1に示す。

【0030】試験例2

例5で得られた4種の吸入用粉末製剤を3号カプセルに20mgずつ充填したものは、ドライパウダー吸入器(MIAT社製の単回投与式吸入器)から何れも良好に排出された。更に、これらのカプセル製剤をツインインピンジャー(COPLY社)で60.0L/分で4秒間吸引後、各ステージに到達した化合物Aの到達量を測

定することにより、肺到達率を調べた。その結果を表1に肺到達率で示した。尚、肺到達率は、吸引後カプセル中の化合物Aがステージ2に到達した到達量(6.4 $\mu$ m以下の化合物Aの微粒子の量に相当)のパーセントで表した。

【0031】

【表1】

微粒子混合物の組成	肺到達率(%)
①化合物Aのみ	19.6
②化合物A:乳糖=1:1	24.7
③化合物A:乳糖=1:2	27.9
④化合物A:乳糖=1:3	30.2

【0032】

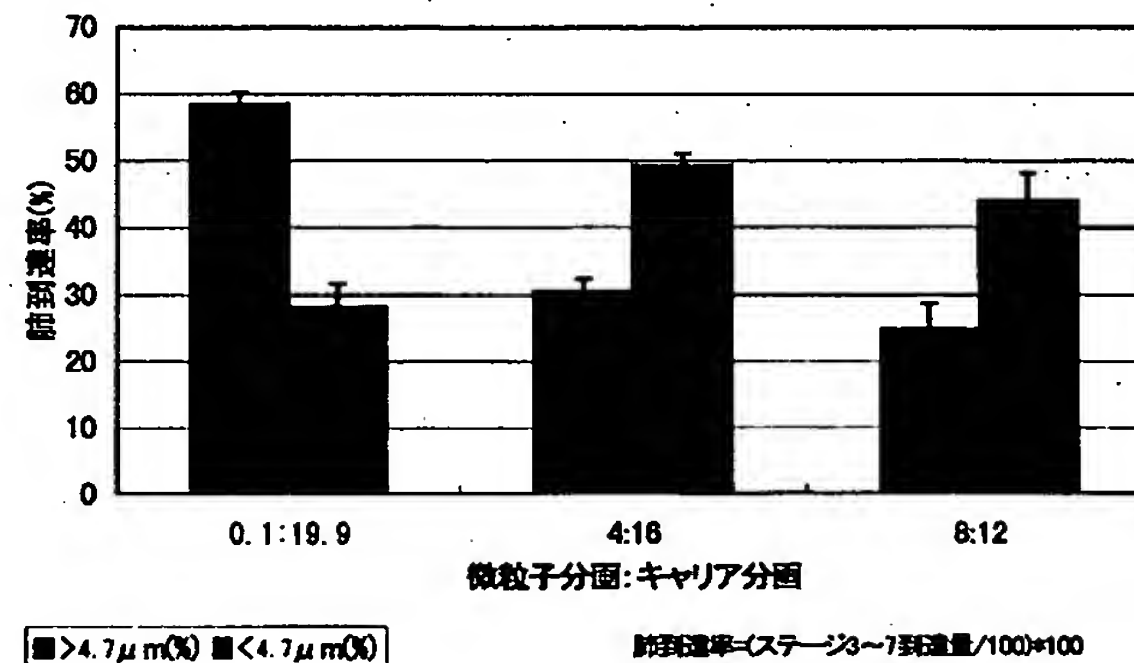
【発明の効果】本発明の方法によれば、高い肺到達率を有し、ドライパウダー吸入器を用いて吸入する場合に吸入器から良好な排出性を有する吸入用粉末製剤を簡便に

製造することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の方法(例1)で製造した吸入用粉末製剤の肺到達率を示した図である。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61P 37/08

識別記号

F I  
A61P 37/08

テーマコード(参考)